

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.
11. Jg. 1973, S. 548—552

Immunologische Diagnostik der IgA-Paraproteine

Von HILDE GÖTZ

*Forschungslaboratorium für Transplantations- und Tumorummunologie der Chirurgischen Universitätsklinik
(Direktor: Prof. Dr. E. S. Bücherl) im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin*

(Eingegangen am 24. Februar 1972/September 1973)

122 Seren mit IgA-Paraproteinämie wurden aufgrund der immunoelektrophoretischen Position ihres Paraproteins differenziert. Dabei konnten fünf verschiedene IgA-Paraprotein-Typen beobachtet werden: in α_2 -, α_2/β -, β -, β/γ_1 - sowie in γ_1 -Stellung. Sie wurden mit IgA-I, IgA-II, IgA-III, IgA-IV und IgA-V bezeichnet. Am häufigsten vertreten war der Typ IgA-IV, es folgten der Typ IgA-III und der Typ IgA-V. Am seltensten wurde der Typ IgA-II beobachtet. Es handelt sich bei den verschiedenen IgA-Typen um einen elektrophoretischen Polymorphismus, bei welchem möglicherweise genetische Faktoren eine Rolle spielen. Den Befunden sollte vor allem bei der elektrophoretischen und immunoelektrophoretischen Diagnostik Beachtung geschenkt werden.

Immunological diagnosis of IgA-paraproteins

122 Sera with IgA-paraproteinaemia were differentiated on the basis of the immunoelectrophoretic position of their paraprotein. Five different IgA-paraprotein types were observed, corresponding to positions α_2 , α_2/β , β , β/γ_1 , and γ_1 . They were designated IgA-I, IgA-II, IgA-III, IgA-IV and IgA-V. Type IgA-IV occurred most frequently, followed by type IgA-III and type IgA-V. The rarest was type IgA-II. The differences between the various IgA-types are the result of an electrophoretic polymorphism, which is possibly genetically determined. These findings should be taken into account, especially in electrophoretic diagnosis.

Unter 640 immunoelektrophoretisch analysierten Seren mit Paraproteinämien wurden 122 IgA-Paraproteine aufgedeckt. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Beweglichkeit im elektrophoretischen Feld konnten mehrere Subtypen differenziert werden, welche im α_2 -, im β - sowie im γ -Globulin-Bereich zur Darstellung gelangten.

Erfahrungsgemäß kann die immunologische Diagnostik, vor allem der in α_2 - oder β_1 -Stellung gelegenen IgA-Paraproteine, gewisse Schwierigkeiten bereiten. Es sollen deshalb im nachfolgenden einige praktische Richtlinien angeführt werden, bei deren Berücksichtigung ein Übersehen, etwa eines seltenen IgA-Paraproteins in α_2 -Position, oder eine Fehlinterpretation ausgeschlossen werden können.

Methoden

Einfache Elektrophorese auf Celluloseacetatfolien (1) oder auf Papier (2)

Es empfiehlt sich, vor jeder Immunelektrophorese und vor jeder quantitativen immunologischen Plasmaproteinbestimmung die einfache Elektrophorese auf Celluloseacetatfolien oder Papier vorzunehmen. Dabei eignet sich der gefärbte Streifen zur Erkennung eines M-Gradienten mindestens ebenso gut wie das Diagramm. Die bloßen Relativ- oder Absolut-Prozente der einzelnen Fraktionen sind für diese Frage nicht ausschlaggebend. Dies gilt insbesondere für die Erkennung diskreter, schmaler Zwischenfraktionen, die häufig genug bei der Berechnung zu einer der benachbarten physiologischen Fraktionen geschlagen und damit nicht berücksichtigt werden.

Bei jeder auffällig schmal und zudem verstärkt dargestellten Fraktion im γ -, β -, α_2 -Globulin- und sogar im Albumin-Bereich¹⁾ sowie bei Komponenten, die in Bereichen zwischen physiologischen Proteingruppen in Erscheinung treten (Abb. 1), muß die immunoelektrophoretische Differenzierung unter Verwendung eines

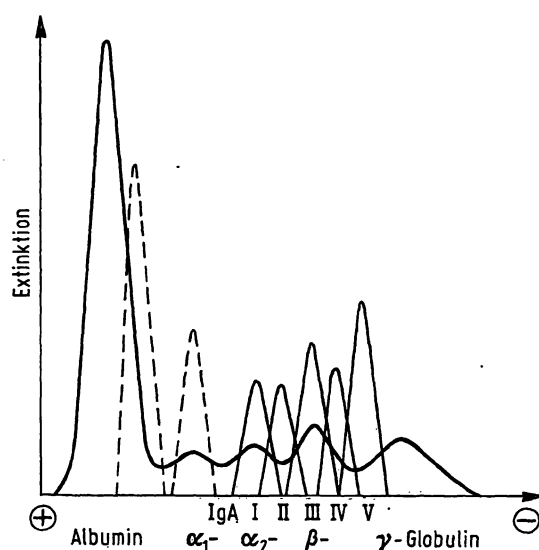


Abb. 1

IgA-Paraprotein-Stellungen nach einfacher Elektrophorese auf Celluloseacetatfolie (oder Papier). Zusammengedrückte, halbschematische Darstellung. Die gestrichelten Paraproteingradienten stammen nicht aus dem eigenen Beobachtungsgut, sondern aus Angaben der einschlägigen Literatur.

polyvalenten anti-Humanserums sowie monovalenter Antiseren gegen die verschiedenen Immunglobulin-Klassen veranlaßt werden. Darüber hinaus sollten die zweidimensionale Doppel-Immendiffusion zur Auffindung der Äquivalenzonen sowie die einfache, radiale Immundiffusions-Technik zur quantitativen Erfassung der IgA-Paraproteinkonzentration wie auch der Konzentrationen der übrigen Immunglobuline zur Anwendung kommen.

Immunelektrophorese (3, 4)

Paraproteine sind, ungeachtet ihrer elektrophoretischen Position, Immunglobuline (Abb. 2 u. 3). Die immunoelektrophoretische Analyse dient deshalb im wesentlichen der Zuordnung eines M-Gradienten zu einer der bekannten Immunglobulin-Klassen. Dabei sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

¹⁾ Verbreiterte Albuminfraktion oder „Bisalbuminämie“!

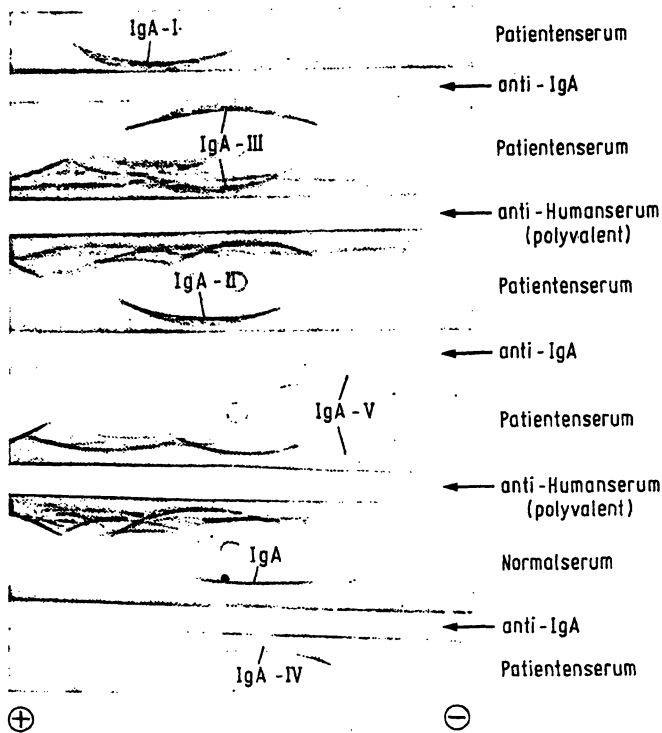


Abb. 2

Immunelektrophoretische Befunde elektrophoretisch unterschiedlich wandernder IgA-Paraproteine. Die Seren waren wegen der jeweils starken IgA-Paraproteinkonzentration in diesem Ansatz 1:2 bzw. 1:6 mit physiol. NaCl-Lösung verdünnt worden.

Aufgrund der Farbintensität der Paraprotein-verdächtigen Komponente wird zunächst geschätzt, in welcher Konzentration bzw. Verdünnung das Patientenserum untersucht werden soll. Bei hoher Konzentration der M-Komponente kommt es zu unerwünschten Antigenüberschußphänomenen, welche u. U. eine Beurteilung des Präzipitats unmöglich machen. In solchen Fällen muß deshalb das Patientenserum verdünnt werden. Da man nie ganz sicher sein kann, welche der geschätzten Verdünnung für die immunelektrophoretische Differenzierung optimal ist, wird man am besten mindestens zwei verschiedene Verdünnungsgrade, z. B. 1:6, sowie 1:12, einsetzen.

Die Immunelektrophorese wird als *Analysensatz* vorgenommen, wobei sich Agarplatten mit den Abmessungen von 7,5 x 9,0 cm am besten eignen. Es sollten grundsätzlich für jedes Serum zwei

dieser Platten vorbereitet werden. Agarkonzentration, Pufferzusammensetzung (des Agar- und des Elektrodenpuffers) sowie Wanderungs- und Diffusionsbedingungen entsprechen den hinlänglich bekannten Angaben der Immunelektrophorese-Technik. Es ändert sich lediglich die für eine Platte benötigte Agarmenge, sie entspricht 10 ml. Jede dieser Platten nimmt 7 Einzelanalysen (= Auftragestellen) und 6 Antiserum-Kanäle auf. Die Maße eines Einzelansatzes entsprechen den Maßen der Objektträger-Technik.

Jede der beiden vorbereiteten Platten wird mit zwei verschiedenen Verdünnungen desselben Patientensersums alternativ beschickt. Für die erste Platte kommen an Antiseren²⁾ folgende zur Anwendung:

•	polyvalentes Antihumanserum
•	anti-IgG
•	anti-IgA
•	anti-IgM
•	anti-IgD
•	anti-IgE
+	—

Für die zweite Platte kommen folgende Antiseren in Frage:

•	anti-IgA
•	anti-Fab-Fragment
•	anti-κ
•	anti-λ
•	anti-BENCE-JONES-κ
•	anti-BENCE-JONES-λ
+	—

Die Äquivalenzzonen sollten mit Hilfe der Immundiffusions-Technik nach OUCHTERLONY (5) aufgeklärt werden (s. u.).

Zum Ausschluß bzw. zur Auffindung einer BENCE-JONES-Proteinämie und -Proteinurie muß unter allen Umständen der Urin des Patienten nach dem Schema der Platte 2 mituntersucht werden. Eine vorherige Gesamteiweiß-Bestimmung wird darüber entscheiden, ob der Urin eingeeengt werden muß oder nicht.

Bei der Beurteilung der immunelektrophoretischen Befunde ist ganz allgemein auf Antigenüberschußphänomene, Längsspaltungen, Spornbildungen sowie auf Verformungen in sich einheitlicher Präzipitate zu achten. Beweisend für IgA-Paraprotein sind im wesentlichen die spezifische Immunpräzipitatbildung mit einem anti-IgA-Serum, sowie ein umschriebenes (monoclonales) Antigenüberschußphänomen des IgA-spezifischen Präzipitatbogens. Bei IgA-Paraproteinen in α_2 -Stellung findet sich häufig darüber hinaus eine Art „Kometenschweif“, d. h. eine unscharf

²⁾ Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn; Fresenius KG, 6380 Bad Homburg v. d. H.; Hyland/Travenol International, 8000 München; Dacopatts A/S/Medac, 2000 Hamburg.

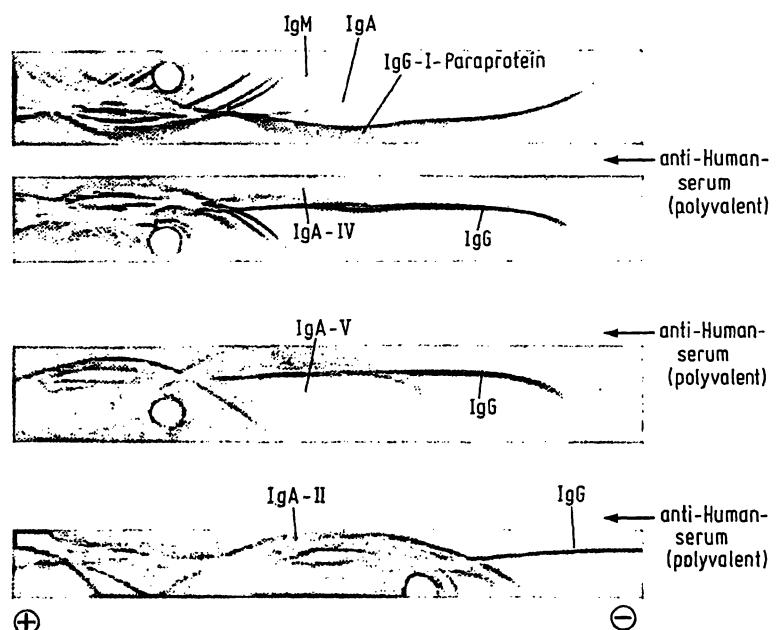
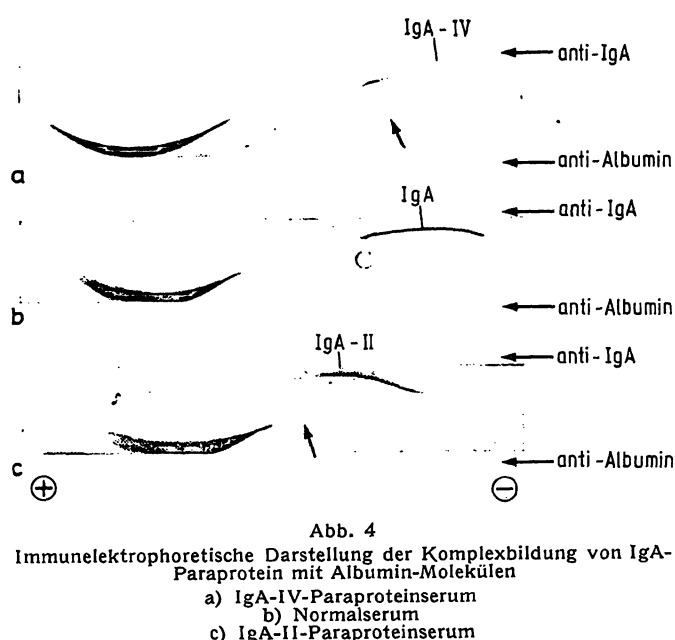


Abb. 3

Immunelektrophoretische Einzelbeispiele von IgA-Paraproteinseren im Vergleich zu einem IgG-I-Myelomprotein: Ausschnitte des β/γ -Bereiches bzw. des α_2/β -Bereiches



begrenzte, schwach auspräzipitierte Linie, die sich bis in den physiologischen Bereich des IgA erstreckt (vgl. Abb. 2). IgA-Paraproteine haben außerdem die Eigenschaft, mit Albumin-molekülen Komplexbildungen einzugehen. Dies kann damit bewiesen werden, daß sich bei vergleichender immunelektrophoretischer Analyse eines IgA-Paraprotein-Serums bei Verwendung eines anti-IgA-Serums und eines anti-Albumin-Serums auf der Seite des anti-Albumin-Kanals ein albuminspezifisches Präzipitat an der Stelle des IgA-Paraproteins nachweisen läßt (vgl. Abb. 4). Physiologisches IgA zeigt dieses Phänomen gegenüber Albumin bzw. anti-Albumin nicht!

Bei der Beurteilung der Einzelbefunde des Analysensatzes 1 ist weiterhin darauf zu achten, ob mit Bezug auf die verbliebenen physiologischen Immunglobuline die spezifischen Präzipitate komplett nachweisbar oder ob sie im Sinne eines Antikörpermangels reduziert oder überhaupt nicht mehr darstellbar sind. Ferner sollte das gesamte Liniensystem aus dem Befund mit polyvalentem Antihumanserum auf — semiquantitativ faßbare — Besonderheiten durchgemustert werden: Reduzierung oder Fehlen des Prä-Albumins, Verminderung des Albumins, des Transferrins, des Hämoexins sowie Vermehrung des α_1 -Antitrypsins, des sauren α_1 -Glykoproteins, des Coeruloplasmins und auch des Haptoglobins können bei IgA-Paraproteinämien nachweisbar werden.

Bei Beurteilung der Platte 2 interessiert vor allem die Zuordnung des IgA-Paraproteins zu einem der beiden Leichtketten-Typen und/oder die Diagnostik eines BENCE-JONES-Proteins.

Werden weder κ - noch λ -Leichtketten im Paraprotein-Bereich nachgewiesen, so muß an eine H κ -Ketten-Krankheit gedacht werden. In diesem Falle muß wiederum Urin des Patienten mit-untersucht werden, da erfahrungsgemäß H κ -Ketten nierengängig sind. Außerdem sollte eine Ultrazentrifugen-Analyse des Serums und des Urins vorgenommen werden, um über das Molekulargewicht des fraglichen H κ -Proteins indirekt Aufschluß zu bekommen.

Zweidimensionale Doppel-Immundiffusion (5)

Diese Technik, die sowohl im Agar- als auch im Agarosegel ausgeführt werden kann, eignet sich im Rahmen der IgA-Paraprotein-Diagnostik vor allem zur Auffindung von Äquivalenzonen, ferner zur IgA-Paraprotein-Diagnostik und Charakterisierung im Urin, in welchem im allgemeinen andere Immunglobuline nicht nachweisbar werden. Immunglobuline der übrigen Ig-Klassen gehen mit anti-Leichtkettersen ebenfalls Identitätsreaktionen ein und können somit zu Fehlinterpretationen führen. Dasselbe gilt selbstverständlich auch für die Diagnostik einer BENCE-JONES-Proteinämie und -urie.

Einfache, radiale Immundiffusion im Agargel (6)

Die einfache, radiale Immundiffusions-Technik wird zur quantitativen Bestimmung eines bereits festgestellten IgA-Paraproteins vorgenommen. Sie vermag keinen Aufschluß zu geben über die Differentialdiagnose zwischen IgA-Paraproteinämie und IgA-Hypergammaglobulinämie, wie sie z. B. bei Leberparenchymprozessen, bei WISKOTT-ALDRICH-Syndrom, Erkrankungen des broncho-pulmonalen Systems oder bei Enteropathien vorkommen kann. Das quantitative Verhalten des IgA-Paraproteins interessiert aber im Zusammenhang mit Verlaufskontrollen nach Beginn einer bestimmten Therapie oder in Relation zur klinisch faßbaren Prozeßaktivität und somit zugleich für prognostische Fragen.

Zur praktischen IgA-Paraprotein-Bestimmung werden handelsübliche IgA-spezifische Antikörper-Agarplatten³⁾ verwendet. Es ist darauf zu achten, daß für das IgA-Paraprotein jedes Patientenserums die Äquivalenzzone aufzusuchen ist, d. h. daß bei sehr hohen IgA-Paraprotein-Konzentrationen außer der empfohlenen Serumkonzentration mehrere Verdünnungsstufen mitangesetzt werden müssen und daß selbstverständlich bei der Berechnung der Endkonzentration der jeweilige Verdünnungsfaktor berücksichtigt werden muß.

Eigene Befunde

Wie eingangs erwähnt, umfaßt das vorliegende Erfahrungsgut 122 Patientenserum mit H-Ketten-spezifischen Paraproteinen der IgA-Klasse. Das sind 19% von 640 Paraproteinserum der Immunglobulinklassen G, A, M und D. Unter diesen 122 Paraproteinserum fand sich das IgA-Paraprotein 75 mal in β/γ_1 -Position, 34 mal in β -, 6 mal in γ_1 -, 5 mal in α_2 - und 2 mal in α_1/β -Stellung (Tab. 1). Diese Differenzierung konnte sowohl in den Celluloseacetatfolien- oder Papier-Elektrophoresediagrammen (Abb. 1) als auch immunelektrophoretisch (Abb. 2, 3) objektiviert werden.

Ein BENCE-JONES-Protein konnte in 26 Fällen, das sind 21,3% der IgA-Paraproteinserum bzw. im entsprechenden Urin, nachgewiesen werden (Tab. 2). Über den Nachweis eines sekundären Antikörpermangelsyndroms gibt Tabelle 3 Auskunft.

³⁾ Partigen-Immundiffusionsplatten, Behringwerke AG, Marburg/Lahn; Immunoplates, Hyland/Travenol International München.

Tab. 1

Prozentualer Anteil von IgA-Paraprotein-Typen von 640 untersuchten Paraproteinserum verschiedener Klassen
Darunter: Häufigkeitsverteilung der einzelnen IgA-Paraprotein-Typen unter den beobachteten IgA-Paraproteinserum

	Paraprotein-serum	IgA Paraproteine	α_1 IgA-I	α_2/β IgA-II	β IgA-III	β/γ_1 IgA-IV	γ_1 IgA-V
Gesamtzahlen	640	122	5	2	34	75	6
%	100	19,0	0,8	0,3	5,3	11,7	0,9
% IgA		100	4,1	1,6	27,9	61,5	4,9

Tab. 2

Befunde der κ - sowie λ -Eigenschaften der beobachteten IgA-Paraproteine. Darunter: Nachweis und Verteilung von BENCE-JONES-Mikroproteinen auf die verschiedenen IgA-Paraprotein-Typen

IgA-Typ	α_1 IgA-I	α_1/β IgA-II	β IgA-III	β/γ_1 IgA-IV	γ_1 IgA-V
κ	2	0	21	41	6
λ	3	2	13	34	0
BENCE-JONES κ	2	0	6	9	0
BENCE-JONES λ	0	1	4	4	0

Eine Komplexbildung des IgA-Paraproteins mit Albuminmolekülen wurde bei insgesamt 18 IgA-Paraproteinseren, darunter drei IgA-Paraproteine in α_2 -Stellung, geprüft und für bestätigt gefunden (Abb. 4a, c). Physiologisches IgA zeigt dieses Phänomen nicht (Abb. 4b).

Die Untersuchung der L-Ketten-Merkmale ergab in 70 Fällen, das sind 57,4%, den κ -Typ, in 52 Fällen, das sind 42,6%, den λ -Typ (Tab. 2).

Diskussion

Die Beobachtungstatsache, daß IgA-Paraproteine in elektrophoretisch unterschiedlichen Positionen vorkommen können, ist seit Einführung immunologischer Untersuchungstechniken in das klinisch-chemische Routinelaboratorium hinreichend bekannt (4, 6–14). KUNKEL und PRENDERGAST (15) sowie VAERMAN und HEREMANS (16) haben darüber hinaus auch im Serum von Gesunden zwei IgA-Unterklassen, IgA 1 und IgA 2, nachgewiesen, die quantitativ in einem Verhältnis von 1 (IgA 2) zu 9 (IgA 1) vorkommen. IgA 2 unterscheidet sich von IgA 1 durch die biochemisch erwiesene Besonderheit, daß seine H-Ketten zufolge fehlender Cysteinylreste zu den L-Ketten keine Disulfidbrücken besitzen (17). Wahrscheinlich entspricht IgA 1 dem hier beschriebenen Typ IgA-IV, IgA 2 dem Typ IgA-I. GREY (18) diskutiert eine dritte IgA-Subklasse.

Die eigenen Befunde zeigen, daß IgA-Paraproteine in fünf verschiedenen, elektrophoretisch definierbaren Positionen vorkommen können. Die Paraproteinphänomene waren jeweils einwandfrei reproduzierbar. Bei Vergleich der immunoelektrophoretischen Ergebnisse mit denjenigen der einfachen Elektrophorese auf Celluloseacetatfolie oder Papier konnten ebenfalls fünf verschiedene Stellungen des IgA-Paraproteins wahr-

genommen werden. Formanalytisch erwies sich das Paraprotein-Präzipitat in 97,5% der beobachteten Fälle als mittelständiges Antigenüberschußphänomen der IgA-Linie. In 2,5% (3 Einzelbeobachtungen) konnte eine Verdickung des IgA-Präzipitats im ersten Drittel festgestellt werden, woraus auf — wahrscheinlich clonal abhängige — Inhomogenität dieser IgA-Fraktion geschlossen werden darf.

Die hier gewählte Bezeichnung der Paraprotein-Typen IgA-I bis IgA-V richtet sich nach der Reihenfolge ihrer elektrophoretischen Position von Anode zu Kathode. Die Verwendung römischer Zahlen soll eine Identität mit den chemisch definierbaren Subklassen des IgA, die bekanntlich mit IgA 1 und IgA 2 symbolisiert werden, ausschließen, da entsprechende molekularbiologische Untersuchungen hier nicht vorgenommen worden sind und da sich in einer Reihe von Beispielen Paraproteine von den ihnen zugrundeliegenden Immunglobulinklassen funktionell unterscheiden und nicht selten auch intramolekulare Differenzen aufweisen.

Nach ihrer Häufigkeit sind unter den IgA-Paraproteinen die Typen IgA-IV und IgA-III am meisten vertreten. Die Typen IgA-I und IgA-II kommen relativ selten vor. Es besteht kein Zweifel darüber, daß IgA-I- und IgA-II-Paraproteine den seltenen „ α_2 -Myelomproteinen“ der älteren Literatur entsprechen (7, 8, 11, 13, in 14, 19–21).

Die Frage dessen, ob es sich bei diesen elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch faßbaren IgA-Paraprotein-Typen lediglich um einen elektrophoretischen Polymorphismus oder zugleich um genetisch determinierbare bzw. clonal abhängige Unterschiede handelt, kann aufgrund der vorliegenden Feststellungen allein nicht beantwortet werden.

IgA-Paraproteine in α_2 -Stellung erweisen sich relativ häufig als BENCE-JONES-Mikroproteine (in 8, 13, 14). Im eigenen Untersuchungsgut wurden drei der festgestellten „ α_2 “- bzw. „ α_2/β_1 “-Paraproteine immunchemisch näher charakterisiert⁴⁾. In zwei von diesen Fällen konnten sowohl im Serum als auch im Urin BENCE-JONES-Mikroproteine aufgedeckt werden.

Das erwähnte und dargestellte Phänomen einer Komplexbildung von IgA-Paraprotein und Albuminmolekülen steht im Einklang mit den ersten Beobachtungen von HEREMANS (in 8, in 22).

⁴⁾ Bei den übrigen IgA-Paraproteinen in α_2 -Stellung wurde nur der Urin mit der herkömmlichen BENCE-JONES-Protein-Nachweisreaktion geprüft.

Tab. 3

Immunelektrophoretische Befunde der Immunglobuline G und M bei den hier analysierten 122 IgA-Paraproteinseren

IgA Paraprotein	α_1 IgA-I			α_1/β IgA-II			β IgA-III			β/γ_1 IgA-IV			γ_1 IgA-V		
	+	↓	ø	+	↓	ø	+	↓	ø	+	↓	ø	+	↓	ø
IgG	—	5	—	—	2	—	16	18	—	19	56	—	—	6	—
IgM	—	—	5	—	—	2	22	3	3	10	28	37	—	—	6

+ = normal; ↓ = vermindert; ø = fehlt

Die übrigen Befunderhebungen an den vorliegenden 122 IgA-Paraproteinseren, wie z. B. die Verteilung der Leichtketten-Typen auf κ - und λ -Eigenschaften, ferner der Nachweis einer BENCE-JONES-Mikroproteinämie sowie die Häufigkeit eines partiellen, sekundären Antikörpermangelsyndroms, sollen im Rahmen dieser vorwiegend formanalytischen Betrachtungen nicht diskutiert werden. Diese Befunde haben hier lediglich den Sinn einer Information.

Zu erwähnen bleibt, daß SCHNEIDER und BERNDT (13), vorwiegend bei einfacher Elektrophorese, IgA-Paraproteine im Bereich des Albumins bzw. zwischen Albumin und α_1 -Globulin sowie im Bereich der α_1 -Globulinfraktion beschrieben haben. Entsprechende Befunde konnten im vorliegenden Untersuchungsgut nicht objektiviert werden.

Die Heterogenität des IgA tritt in besonders eindrucksvoller Weise bei Trennung eines Serums oder des

isolierten IgA im Polyacrylamidgel zutage (23, 24). Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ohne weiteres mit Befunden der Immunelektrophorese im Agargel und auch nicht mit jenen auf Celluloseacetatfolie oder Papier zu vergleichen.

Klinisch ist bei IgA-Paraproteinämie in erster Linie an einen Morbus KAHLER zu denken. In der einschlägigen Literatur wird darauf hingewiesen, daß IgA-Myelome nicht selten besonders unreife Plasmazellen aufweisen und außerdem, daß sie mit einer malignen Retikuloze vergesellschaftet sein oder in eine solche übergehen können (in 14, 19, 20, 21).

Die vorliegende Mitteilung soll als Interpretationshilfe bei der Differentialdiagnose von Paraprotein-Phänomenen nach einfacher sowie nach Immunelektrophorese dienen. Sie stellt zugleich einen Beitrag zur Diagnostik der relativ seltenen „ α_2 “-Paraproteinämien dar.

Literatur

1. KOHN, J. (1957), a) Biochem. J. 65, 9 — b) Clin. Chim. Acta (Amsterdam) 2, 297—303. — 2. GRASSMANN, W., HANNIG, K. & KNEDEL, M. (1951), Deut. Med. Wochenschr. 76, 333—336. — 3. GRABAR, P. & WILLIAMS, C. A. (1953), Biochim. Biophys. Acta 10, 193—194. — 4. GRABAR, P. & BURTIN, P. (1964), Immunelektrophoretische Analyse. Elsevier (Amsterdam). — 5. OUCHTERLONY, Ö. (1949), Acta Pathol. Microbiol. Scand. 26, 507—515. — 6. ARQUEMBOURG, P., SALVAGGIO, J. E. & BICKERS, J. N. (1970), Primer of Immuno-electrophoresis. S. Karger, Basel-München-New York. — 7. FATEH-MOGHADAM, A. & LAMBERZ, R. (1969), Visum 13/6, 141—145. — 8. HEREMANS, J. F. (1960), Les Globulines Sériques du Système Gamma. Leur Nature et Leur Pathologie. Arscia S. A., Bruxelles et Masson & Cie, Paris. — 9. Götz, H. (1973), Immunologische Plasmaprotein-Diagnostik. W. de Gruyter & Co. Berlin-New York. — 10. Götz, H., SCHEIFFARTH, F. & BAIGGER, E. (1963), Med. Welt (Munich) 51, 2611—2614. — 11. SCHEIFFARTH, F., GÖTZ, H. & JUCHELKA, L. (1966), Med. Klin. (Munich) 61, 744—750. — 12. LOHSS, F. & HILLMANN, G. (1953), Z. Naturforsch. B 8, 706—708. — 13. SCHNEIDER, W. & BERNDT, H. (1969), Praktikum und Atlas der Immunelektrophorese, J. F. Lehmanns Verlag, München. — 14. WUHRMANN, F. & MÄRKI, H. H. (1963), Dysproteinämien und Paraproteinämien Schwabe Co., Basel-Stuttgart. — 15. KUNKEL, H. G. & PRENDERGAST, R. A. (1966), Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122, 910—913. — 16. VAERMAN, J. P. & HEREMANS, J. F. (1966), Science 153, 647—649. — 17. GREY, H. M., ABEL, C. A., YOUNT, W. J. & KUNKEL, H. G. (1968), J. Exp. Med. 128, 1223—1236. — 18. GREY, H. M. (1969), Adv. Immunol. 10, 51—104. — 19. KÖNIG, E. & KNEZEVIC, M. (1960), Acta Haemat. 23, 172—182. — 20. WUHRMANN, F., WUNDERLY, CH. & WIEDEMANN, E. (1948), Schweiz. Med. Wochenschr. 78, 180—182. — 21. WUKETICH, St. & SIEGMUND, G. (1961), Wien. Klin. Wochenschr. 73, 473 bis 476. — 22. HEREMANS, J. F. (1963), Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 20, 169—188. — 23. SCHEUERLEN, P. G. (1964), Klin. Wochenschr. 42, 1060—1066. — 24. SCHEUERLEN, P. G. (1968), Internist 9, 56—63.

Prof. Dr. Hilde Götz
1 Berlin 19
Spandauer Damm
Klinikum Westend